Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. W. Brosig

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Verwendbarkeit von Klebstoffen bei Nephropexie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mathias Walden
aus Berlin

1974

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. W. Brosig

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Verwendbarkeit von Klebstoffen bei Nephropexie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Beriln

vorgelegt von

Mathias Walden

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. A. Kelâmi

Korreferent: Prof. Dr. med. R. Nagel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 19. September 1974

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
II.	Allgemeines über Klebstoffe	2
	1) Entwicklung von Klebstoffen für medizinische Zwecke	2
	2) Chemie der Klebstoffe	3
	3) Abbau und Toxizität	3
	4) Kanzerogenität	4
	5) Gewebsreaktion und Heilung	4
	6) Mikrobiologische Untersuchungen	5
	7) Beurteilung der Cyanoacrylatklebstoffe	5
III.	Allgemeines über Nephropexie	7
	1) Indikation zur Nephropexie	7
	2) Operationstechniken	7
IV.	Eigene Untersuchungen	10
	1) Fragestellung	10
	2) Operationstechnik	10
	3) Ergebnisse der Nephropexieversuche am Tier	14
V.	Zusammenfassung	25
VI.	Literaturnachweis	27

I. EINLEITUNG

Klebstoffe auf Cyanoacrylatbasis werden heute in fast allen Gebieten der Chirurgie verwendet. Natürlich stellt sich dann auch die Frage, ob man sie für Organpexien verwenden kann. Gottlob und Mitarbeiter (17) haben eine erfolgreiche Splenopexie in Versuchen am Schwein durchführen können. In der Urologie kam analog der Gedanke an eine Nephropexie mit Klebstoff.

Eine dringende Indikation für die Einführung einer neuen Methode bestand nicht, zumal die von Nagel (30) publizierte Technik sehr gute Ergebnisse zeigt. Bei der Verwendung von Klebstoffen bietet sich die vereinfachte Technik an, die den chirurgischen Eingriff zeitlich wesentlich verkürzt und nicht in die Funktion des Organs eingreift. Aus diesen Erwägungen wurde der Entschluß gefaßt, eine Versuchsserie mit Tieren durchzuführen.

Bevor die operative Technik und die Ergebnisse der Versuche besprochen werden, soll eine Erörterung über Wirkung und Nebenwirkung von Klebstoffen in der Medizin und über bisher verwandte Operationsmethoden vorausgeschickt werden.

II. ALLGEMEINES ÜBER KLEBSTOFFE

1. Entwicklung von Klebstoffen für medizinische Zwecke

Die zur Zeit in der Medizin verwendeten Klebstoffe sind chemisch zur Gruppe der Cyanoacrylsäureverbindungen zu zählen. Die Synthese solcher Verbindungen gelang zuerst Ardis im Jahre 1949 (U.S. Pat. Nr. 2467926 und 2467927). Aber erst 1959 wurde durch Zufall deren Klebkraft von Coover und Mitarbeitern (7) entdeckt als sie einen hochgradig reinen Alkylester auf seinen Brechungsindex in einem Abbésche Refraktionsmeter prüfen wollten. Die Firma Eastman Kodak brachte als erste einen flüssigen Klebstoff auf der Basis des Cyanoacrylsäure-Methylester -dieses ist ein Ester eines durch Formaldehydkondensierung mit einem Alkylcyanoacetat hergestellten Monomers - unter dem Namen Eastman 910 auf dem Markt.
Schon 1956 berichtet Dutton (10) über die Anwendung von Klebstoffen in der Chirurgie. Bei der von ihm verwandten Verbindung handelte es sich um ein Methylmetaacrylat. 1958 erfolgte eine weitere Veröffentlichung von Ronis und Selverstone (38), die einen Bericht über die Umhüllung von intracranialen Aneurysmen mit Klebstoff (Polyvinyl-Polyvinylidine-Chloridverbindungen sowie Epoxy-Polyamide). Diese Klebstoffe bewährten sich nicht.
Carton und Mitarbeiter (6) benutzten zuerst eine Alpha-Cyanoacrylatverbindung (Eastman 90) zum Verschluß von Gefäßwanddefekten. Allerdings erfüllte der Eastman-Kleber die an ihn gestellten Erwartungen nicht voll, wie eine Untersuchung von Antony C. Nassif (31) zeigte: "Bisher ist die Verwendung dieses Klebstoffes von begrenztem Erfolg, er erfüllt nicht alle Erwartungen, die man an einen idealen Klebstoff als Ersatz für Vernähen im menschlichen Körper stellt ..... eventuell eine nützliche Ergänzung." Hashimoto (21) kommt hingegen bei Versuchen mit einem anderen Klebstoff gleicher Basis (Aaron-Alpha) im gleichen Jahr zu besseren Ergebnissen.
Die weitere Entwicklung führte von Methylestern über Äthyl- zu Butyl- und

Isobutylestern. Als sehr gut hat sich der Butylkleber CH_2 C (CN) $COOC_4H_9$ - in Deutschland unter dem Namen "Histoacryl" (Fa. Braun-Melsungen) im Handel - erwiesen, der auch in den eigenen Versuchen verwendet wurde.

2. Chemie der Klebstoffe

Die Cyanoacrylatklebstoffe sind zur Gruppe der kalthärtenden Einkomponentenkleber zu rechnen. Beim Klebevorgang wird eine Doppelbindung des Monomers gespalten, es lagern sich einige Monomere zu einem Polymer zusammen (37). Katalysiert wird der ganze Vorgang durch Verbindungen mit freien Elektronenpaaren -unter anderem also auch Wasser (39). Die Feuchtigkeit des Gewebes ist hierfür ausreichend. Aus technischen Gründen -um die Polymerisationszeit zu verlängern- werden den Klebstoffen als Inhibitoren Säuren oder Säureanhydride zugesetzt.

3. Abbau und Toxizität

Bei der Verwendung neuer Materialien in der Medizin stellt sich natürlich immer die Frage nach dem Abbau und der Toxizität des betreffenden Stoffes. Cameron und Mitarbeiter (4) injizierte Ratten C_{14} radioaktiv markierten Klebstoff und wiesen dessen Ausscheidung in Faeces und Harn nach. Eine Speicherung in Organen wie Hirn, Leber, Niere, Muskel und Fettgewebe ließ sich nicht nachweisen.

Der Abbau erfolgt nach Rather und Poser (36) durch Spaltung des Polymers in Formaldehyd und Alkylcyanoacrylat, andere Autoren (16, 22) vermuten eine Spaltung in Butanol und Poly-alpha-cyanoacrylsäure. Eine Klärung steht zur Zeit noch aus. Die Abbauprodukte werden auf natürlichem Weg ausgeschieden und nicht im Körper retiniert. Die Geschwindigkeit des Abbaus nimmt mit steigender Kettenlänge des Alkylrestes ab.

Alle Cyanoacrylate besitzen eine lokale Histotoxizität die ebenso mit steigender Kettenlänge des Alkylrestes abnimmt.

Iso-butylcyanoacrylat soll die geringsten Schäden verursachen. Zurückzuführen ist die lokale Gewebsschädigung nach einigen Autoren (26) auf die Abbauprodukte und Zusätze der Klebstoffe, nach anderen auf die bei der Polymerisation entstehende Wärme (41).
Eine Allgemeintoxizität ist nicht nachzuweisen, wie die Versuche von Heiss (22) an Ratten zeigten.

4. Cancerogenität

Bei der Verwendung von neuen alloplastischen Materialien kommt natürlich der Frage nach einer möglichen Geschwulsterzeugung größte Bedeutung zu. Wie man weiß, können subcutan implantierte Fremdkörper unter bestimmten Voraussetzungen (Größe, Form, längere Verweildauer im Körper) bei der Ratte Sarkombildung induzieren. Beim Mensch konnte ein gleicher Mechanismus nicht nachgewiesen werden, aber klinische Untersuchungen von Ott (33) lassen dies vermuten. Die Latenzzeit zwischen Implantation und Sarkomentstehung beträgt Jahrzehnte -wäre dies nicht so, wäre ja jegliche Verwendung von körperfremdem Material in der Chirurgie kontraindiziert.
Bei der Verwendung des Butyl-cyanoacrylatklebstoffes konnte in Versuchsserien mit verschiedenen Tieren keine Sarkomentstehung nachgewiesen werden (23, 28). Diese Tatsache kann durch die kurze Verweildauer im Körper hinreichend erklärt werden. Sofern der Klebstoff dünn aufgetragen wird, erfolgt eine schnelle Resorption und Elimination.
Auch durch chemische Induktion wäre eine Geschwulstentstehung denkbar, aber weder bei den obengenannten Autoren noch in anderen Untersuchungen lassen sich hierfür irgendwelche Hinweise finden.

5. Gewebsreaktion und Heilung

Das Auftragen von Klebstoff stellt einen Fremdkörperreiz dar, auf den das Gewebe mit einer Entzündungsreaktion antwortet. Das Ausmaß der Reaktion

ist von der Natur und der Menge des verwendeten Klebstoffes abhängig. Eine völlige Wundheilung resultiert nur dann, wenn der Klebstoff vollständig auspolymerisiert, das heißt Restmonomere dürfen nicht zurückbleiben. (8). Man darf also nur wenig Klebstoff verwenden.
Die Gewebsreaktion läuft wie folgt ab: Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Applikation findet sich eine akut entzündliche Reaktion. In der Umgebung des Klebstoffes liegen massenhaft polymorphkernige Leukozyten. Schon nach 48 Stunden bemerkt man ein Abklingen der Reaktion, nach etwa 10 Tagen setzt die Bildung eines Granulationsgewebes ein. In der Nähe der Klebstofftropfen finden sich jetzt Histiozyten und Fremdkörperriesenzellen. Nach einem Monat zeigt sich ein mäßig zellreiches Granulationsgewebe mit nur noch vereinzelten Riesenzellen (12,15,25).

6. Mikrobiologische Untersuchungen

Bei jedem chirurgischem Eingriff müssen alle verwendeten Instrumente und Substanzen keimfrei sein. Auch der Frage nach der Sterilität der Acrylklebstoffe muß also Aufmerksamkeit geschenkt werden. Im Hinblick auf diese Fragen und in Bezug auf die Lagerung sei auf die Untersuchungen von Stricker (39) verwiesen.
Anfangs nahm man aufgrund von Versuchen (2) an, die Acrylkleber seien selbst sterilisierend, das heißt bakterizid und bakteriostatisch. Diese Ansicht muß aber nach Versuchen von Page (34) und Heiss (22) verworfen werden. Nach Meinung von Rathert und Poser (36) hemmen die Klebstoffe das Bakterienwachstum in gewissem Maße.

7. Beurteilung der Cyanoacrylatklebstoffe

Wie obigen Ausführungen zu entnehmen ist, lassen sich zur Zeit keine Kontraindikationen für die Verwendung von Klebstoffen in der Medizin finden. Allerdings sollte man versuchen mit möglichst wenig Klebstoff auszukommen, um

die lokale Entzündungsreaktion klein zu halten. Aus diesem Grunde und um nicht eine Barriere aus Cyanoacrylat zwischen den zu klebenden Flächen zu bilden, wurden in den eigenen Versuchen nur Klebstofftropfen aufgetragen .

III. ALLGEMEINES ÜBER NEPHROPEXIE

1. Indikationen zur Nephropexie

Eine Indikation zur chirurgischen Intervention bei Nephroptose besteht generell nicht, da meist (bei 80% der Fälle) keine subjektiven oder objektivierbare Beschwerden auftreten. Oft wird die Diagnose einer Senkniere nur als Nebenbefund gestellt. Der Grad der Nierensenkung gibt keinen Anhalt für die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes.

Eine Indikation besteht bei:

1. Urinstauung im Nierenbecken infolge Verlagerung oder Kippstellung der Niere, die zur Abklemmung des Ureters geführt hat (röntgenologischer Nachweis).
2. Bei heftigen Schmerzen, die durch Zerrung der gelockerten Niere am Nierenstiel hervorgerufen werden (Dietlsche Krisen).

Vor Stellung der Indikation ist die Lage der Niere in Abhängigkeit von der Körperstellung zu prüfen. Außerdem sind gynäkologische Erkrankungen, eine Cholecystopathie, orthostatische Beschwerden und eine Appendicitis auszuschließen.

2. Operationstechniken

Es gibt sehr viele Operationstechniken zur Fixation der Niere, die man wie folgt (nach Lurz -27-) einteilt:

1. Nephropexie durch Erzeugung künstlicher Verwachsungen:
   Die erste in dieser Weise durchgeführte Operation berichtet Bassini (3). Um Verwachsungen zu provozieren bestrich er die Nierenkapsel mit 8%iger Zinkchloridlösung. Leggenhager bepinselt die Niere mit 5%iger Jodtinktur, die einen Sekretionsreiz darstellt, anschließend mit Talkpuder, das eine Proliferation des Bindegewebes anregen soll. Er legt zusätzlich einige subcapsuläre Haltenähte.

2. Nephropexie mit Hilfe der Capsula fibrosa:

In diese Gruppe gehören sehr viele Verfahren, hier nur einige Beispiele: Casper dekapsuliert die Niere und überläßt die Verwachsungen dem Zufall.

"Bei der Pexie nach Edebohls wird die Nierenkapsel über der Konvexität längs gespalten und beiderseits bis etwa zur Mitte der seitlichen Nierenpartie abgelöst. Die dorsalen und ventralen Kapsellappen werden nun mit Hilfe einiger kräftiger Catgutfäden an den unteren Rippen, an der Rücken- und Bauchwandmuskulatur befestigt." (27)

Besondere Beachtung verdient die allgemein praktizierte Methode nach Albarran (1) in der Modifikation nach Nagel (30):

"Incision zwischen 10. und 11., oder 11. und 12. Rippe; nach Freilegung: Entfernung des retrorenalen Fettes, Spaltung der Nierenkapsel über den oberen 2/3 der Konvexität. Danach stumpfes Ablösen der fibrösen Kapsel zur Ventral- und Dorsalfläche der Niere hin, sodaß die Niere mit ihrem unteren Pol in der Kapsel wie in einem Korb ruht. Der freie Kapselrand wird dann mit je einem Catgutfaden mehrfach durchstochen und gerafft und die Niere dann an der Muskulatur bzw. Fascie so fixiert, daß der un-

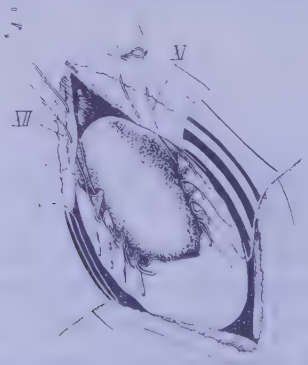


Abb. 1. Operationstechnik: Spaltung der Nierenkapsel über der Konvexität und Raffung des vorderen und hinteren Blattes mit einem Catgutfaden, der an der Muskulatur bzw. der Fascie fixiert wird

Abb. 1 nach Nagel (30)

tere Pol nach außen gezogen wird und der obere Nierenpol dadurch nach kranial zur Wirbelsäule hin konvergiert."

Die Ergebnisse mit dieser Methode sind sehr gut, wie man den Untersuchungen von Nagel entnehmen kann.

3. Nephropexie durch Parenchymnähte:

Die Niere wird durch Nähte, die durch das Parenchym gelegt werden, mit der Umgebung fixiert. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, daß in jedem Falle eine funktionelle Schädigung durch Bildung von Narbengewebe entsteht und außerdem Komplikationen,wie z.B. ein Niereninfarkt, eintreten können.

4. Nephropexie durch plastische Methoden:

a) Mit Hilfe der transplantierten fascia lata:

Kirschner bildet aus der fascia lata um die Niere einen Beutel, den er an der Muskulatur bzw. Fascie befestigt.

Kleinschmidt und Jentzer steppen Streifen aus fascia lata auf die Capsula fibrosa auf, die sie dann in der Umgebung fixieren.

b) Ribbon-gut-Methode nach Lowsley:

Spaltung der Capsula fibrosa durch 2 Längsschnitte, dann werden Catgutstreifen durch die durch die Schnitte entstandene Spalte geführt und nach oben um die 12. Rippe herumgeführt, nach unten durch den Musculus quadratus lumborum gezogen und geknotet.

5. Nephropexie mit Klebstoff:

Palladini und Mitarbeiter (35) berichten 1968 die Durchführung einer Nephropexie mit Methyl-Cyanoacrylat-Klebstoff (Eastman 910). Tierexperimentelle Ergebnisse wurden von den Autoren nicht veröffentlicht.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Fragestellung

Unter folgender Fragestellung wurden 2 Versuchsreihen durchgeführt:

1. Ist eine Nephropexie mit Butylcyanoacrylat-Klebstoff möglich ?
2. Ist hierbei die Decapsulation der Niere erforderlich ?
3. Führt die Verwendung von Klebstoff zu pathologischen Veränderungen der Niere ?
4. Muß nach Mobilisation einer Niere diese in jedem Falle pexiert werden oder erfolgt eine Fixation durch Verwachsungen auch ohne chirurgische Intervention ?

2. Operationstechnik

Die Anaesthesie erfolgte bei den Kaninchen mit Pentobarbital (Nembutal R 35 mg/kg Körpergewicht), bei den Ratten mit Aether.

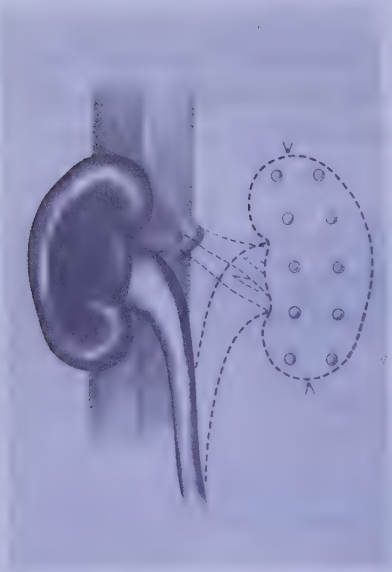


Abb. 2
Schematische Darstellung der Operationstechnik: Die mobilisierte linke Niere wird nach medial geklappt, das Nierenbett mit 2 Fäden markiert und der Klebstoff punktweise aufgetragen. Danach wird die Niere wieder im alten Bett gelagert.

Es wurde dann wie folgt vorgegangen:

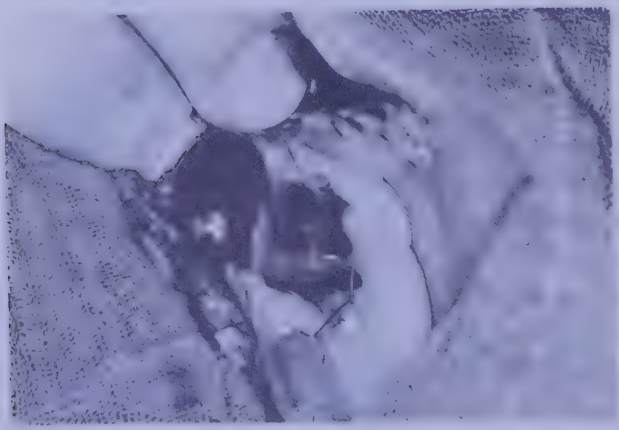
Mediane Laparatomie vom processus xiphoideus bis zur Symphyse; Eröffnung des Peritoneums, Hervorluxieren des Darmes und Abdecken mit sterilen, feucht-warmen Tüchern, Spaltung des hinteren Peritoneums, zunächst im Bereich der linken Niere; Freipräparation der Niere unter Ablösung der Capsula adiposa, Darstellung des Gefäßstieles und des Ureters, sodaß die Niere frei beweglich ist. Kennzeichnung des Nierenlagers durch zwei Einzelknopfnähte mit nicht resorbierbarem Material (2-0) in Höhe des oberen und unteren Nierenpoles (Abb. 3). Sorgfältiges Abtrocknen der Niere und ihres Lagers, Auftragen von Butylcyanoacrylat (x) Klebstofftropfen (ca. 6 bis 8) ins Nierenlager (Abb. 2 und 4). Die Niere wird darauf gelagert und ca. 10-20 Sekunden gegen die Muskulatur gedrückt bis die Polymerisation vollzogen und die Niere in dieser Lage fixiert ist (Abb. 5). Nunmehr gleiches Vorgehen auf der rechten Seite. Auf dieser wird auf jegliche Fixation verzichtet und die Niere lediglich im alten Bett gelagert. Reposition der Darmschlingen in die Bauchhöhle; zweischichtiger Verschluß der Bauchdecke, wobei zunächst Peritoneum, Muskulatur und Fascie durch fortlaufende eingeschlagene Naht mit nicht resorbierbarem Material verschlossen wird. Die Haut wird durch Einzelknopfnähte mit 1-0 Chromcatgut verschlossen; Merphen und Scan-Spray.

In einer zweiten Serie wurde gleichermaßen vorgegangen, es wurde aber eine Decapsulation der Niere beidseits vorgenommen.

(x) Histoacryl-blau ^{R} , Fa. Braun Melsungen

Abb. 3 Die linke Niere ist mobilisiert und nach medial verlagert Das Nierenbett ist durch 2 Fäden markiert.

Abb. 4 Die Niere ist nach medial verlagert und die Klebstoffpunkte sind aufgetragen.



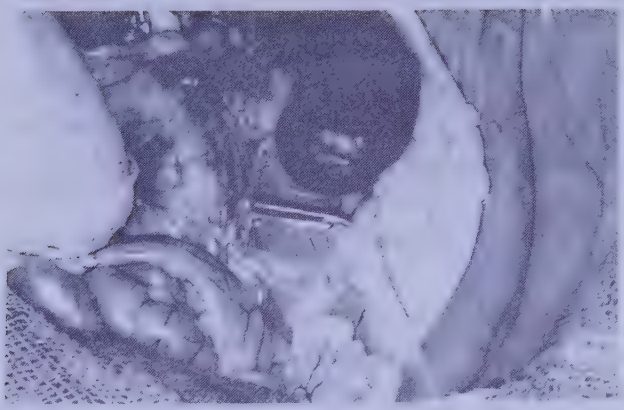


Abb. 5 Lage der Niere nach Fixation im alten Bett zwischen den Markierungsfäden.

3. Ergebnisse der Nephropexieversuche am Tier

Serie A: Kaninchen

Insgesamt wurden 10 Kaninchen operiert. Bei der Hälfte der Tiere wurden beide Nieren decapsuliert - im folgenden mit OK = ohne Kapsel - bei den restlichen Tieren wurde die Kapsel belassen - analog mit MK - mit Kapsel bezeichnet. Jeweils 2 Tiere - eines MK, eines OK - wurden zum gleichen Zeitpunkt getötet.

Versuchstier 1. MK. Sektion: 9 Tage nach Op.

Die rechte Niere findet sich im Situs frei beweglich ohne irgendwelche Verwachsungen mit der Umgebung. Histologisch ergeben sich keine Anhalte für eine Entzündung oder für irgendwelche Parenchymveränderungen.

Die linke Niere ist fest im vorgezeichneten Bett fixiert. Im histologischen Schnitt sieht man ein Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen und kleinen Pseudocysten zwischen Kapsel und Muskulatur bzw. angrenzendem Fettgewebe. Ob die Pseudocysten aufgrund von Gewebsnekrosen oder aufgrund von Histoacrylwirkung entstanden sind, läßt sich hier nicht genau bestimmen. Es sind keine pathologischen Veränderungen festzustellen.

Versuchstier 2. OK. Sektion: 6 Tage nach Op.

Die rechte Niere ist aufgrund von Verwachsungen mit der Umgebung, insbesondere der Leber, fixiert. Sie findet sich aber nicht im vormarkierten Bett. Im Bereich des Kapselfettgewebes finden sich Hämorrhagien sowie etwas Granulationsgewebe.

Die linke Niere ist fest im vormarkierten Bett fixiert. Zwischen Nierenoberfläche und angrenzender Muskulatur findet sich ein vernarbendes Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen, umschriebenen Kalkniederschlägen und regressiv veränderten Muskelbündeln. Man sieht einige kleinere Pseudocysten, die mitunter auf die oberenn Anteile der Nierenrinde übergreifen. Auf entzündliche bzw. pathologische Veränderungen findet sich kein Hinweis (Abb. 6 und Abb. 7).

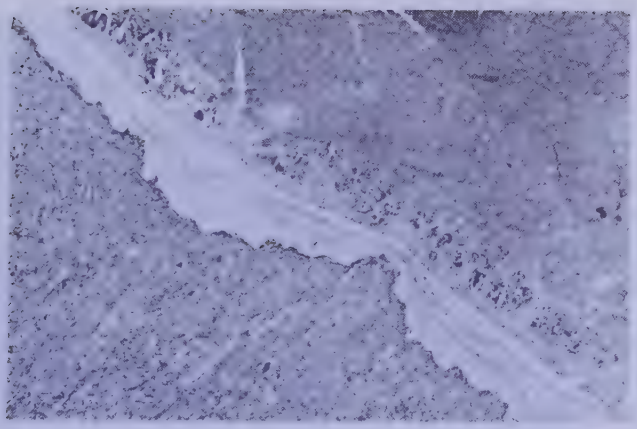
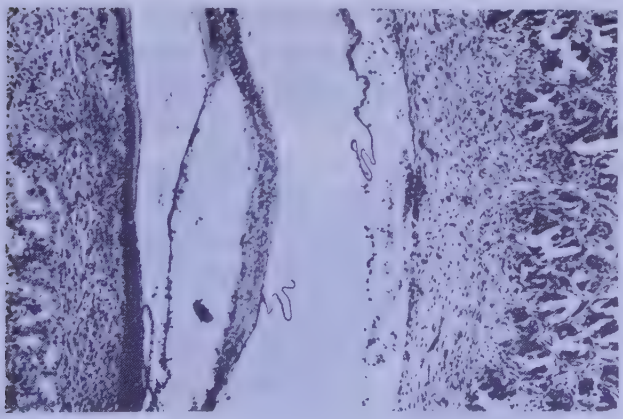


Abb. 6 Nierenoberfläche ohne Kapsel; in der angrenzenden Muskulatur Granulationsgewebe mit Fremdkörperreaktion.

Abb. 7 wie oben; 90fache Vergrößerung



Versuchstier 3. MK. Sektion: 64 Tage nach Op.

Die rechte Niere ist am oberen Pol mit der Leber verwachsen, die restliche Oberfläche ist frei. Sie ist beweglich. (Abb. 8) Im histologischen Schnitt sind Veränderungen entzündlicher Art nicht festzustellen.

Die linke Niere ist im Bereich der Markierungsnähte fest fixiert und im Fettgewebe eingelagert. (Abb. 9). Auch hier finden sich zwischen angrenzender Muskulatur und Kapsel Pseudocysten mit Fremdkörperriesenzellen. Eine gegenüber den ersten beiden Tieren stärkere Fibrosierung ist zu bemerken. Für entzündliche oder regressive Veränderungen findet sich kein Anhalt.

Versuchstier 4. OK. Sektion: 24 Tage nach Op.

Die rechte Niere ist mit der Umgebung verwachsen, findet sich aber nicht innerhalb der Markierungsfäden. Krankhafte Veränderungen liegen nicht vor.

Die linke Niere ist auch hier im alten Bett gut fixiert. Im histologischen Bild sieht man wieder unregelmäßige Spalträume - Pseudocysten -, die zum Teil von Fremdkörperriesenzellen, zum Teil auch von faserreichem Bindegewebe ausgekleidet werden. Es finden sich keine Veränderungen an der Niere.

Versuchstier 5. MK. Sektion: 80 Tage nach Op.

Die rechte Niere zeigt am oberen Pol Verwachsungen mit der Umgebung, die Oberfläche ist sonst völlig frei. Sie sit beweglich. Histologisch findet sich das Bild einer Herdnephritis mit interstitiellen Rundzellen.

Die linke Niere ist gut pexiert. Die Kapsel ist durch ein zellreiches Granulationsgewebe mit einigen Fremdkörperriesenzellen mit der quergestreiften Muskulatur verbunden. Auch hier finden sich unregelmäßige Spalträume im Fettgewebe, die ebenfalls von Granulationsgewebe umgeben werden. (Abb. 10 und Abb. 11). Im Nierenparenchym stellt sich eine leichte Herdnephritis dar, die aber in keiner Beziehung zum Operationsgebiet steht.

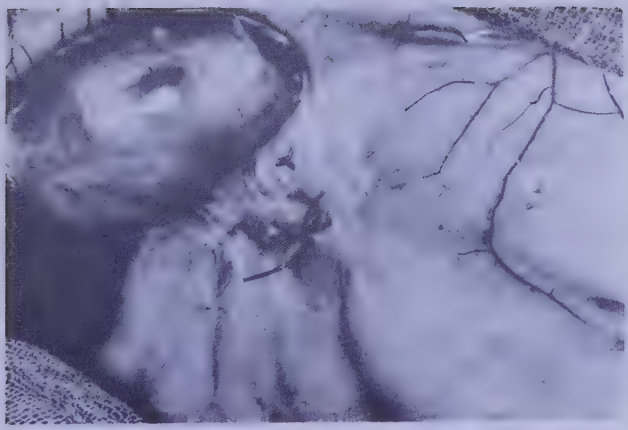
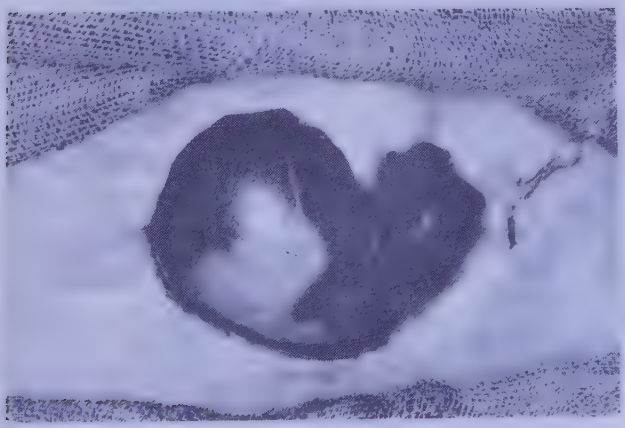


Abb. 8 Links im Bild erkennt man die Verwachsungen zwischen Niere und Leber; in der Bildmitte der Faden, der die ursprüngliche Lage des unteren Nierenpols markiert. Die Niere befindet sich nicht im alten Bett. Die Oberfläche ist frei.

Abb. 9 Die linke Niere ist im Bereich der Markierungsfäden - Bildmitte der untere Faden - fixiert.



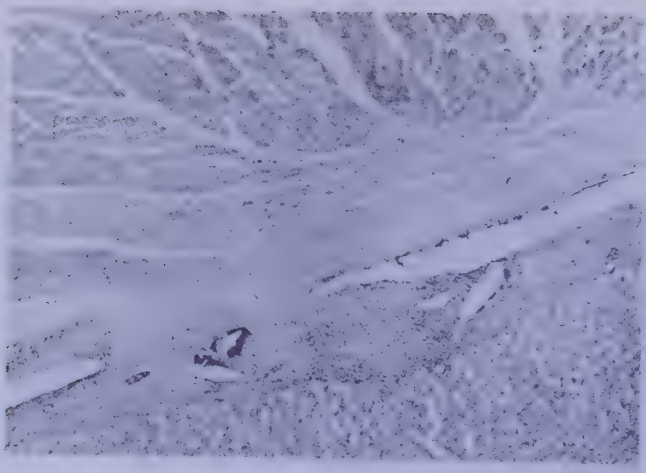
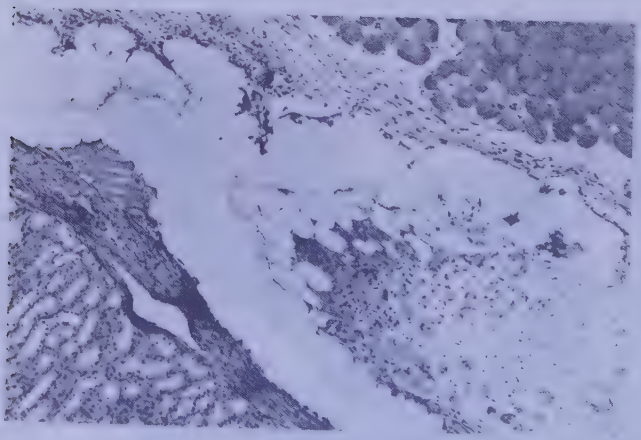


Abb. 10 Haftstelle der Nierenoberfläche mit der Muskulatur durch vernarbendes Granulationsgewebe mit schmalen Spalträumen.

Abb. 11 Typische Pseudocyste



Versuchstier 6. OK. Sektion: 80 Tage nach Op.
Die rechte Niere zeigt seitliche Verwachsungen mit der Leber, liegt aber auch nicht innerhalb der Markierung. Histologisch läßt sich eine leichte Herdnephritis nachweisen, in einem umschriebenen Abschnitt der Rinde finden sich erweiterte Tubulusgruppen wie bei einer Hydrnephrose. Im unmittelbar an die Niere grenzenden Fettgewebe stellt sich neben einer Fremdkörperreaktion eine Pseudocyste dar.
Die linke Niere weist eine völlig freie Vorderfläche auf, sonst ist sie im Fettgewebe eingelagert und fest pexiert. Die Nierenoberfläche ist auch hier durch Granulationsgewebe mit der quergestreiften Muskulatur verbunden. (Abb. 12). Auch hier finden sich kleine Pseudocysten, die von Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen begrenzt werden. Es finden sich keine pathologischen Veränderungen.

Versuchstier 7. MK. Sektion: 162 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist völlig frei beweglich und zeigt bis auf ein kleines aus polymorphkernigen Leukozyten bestehendes Infiltrat einen regelrechten Aufbau.
Die linke Niere findet sich fest im vorgezeichneten Bett. Im histologischen Schnitt sieht man wieder Pseudocysten zum Teil mit Fremdkörperriesenzellen, zum Teil durch Bindegewebe begrenzt. Für eine Entzündung spricht im vorliegenden Präparat nichts. Wie auf der rechten Seite findet sich auch hier im Parenchym ein kleines interstitielles Infiltrat.

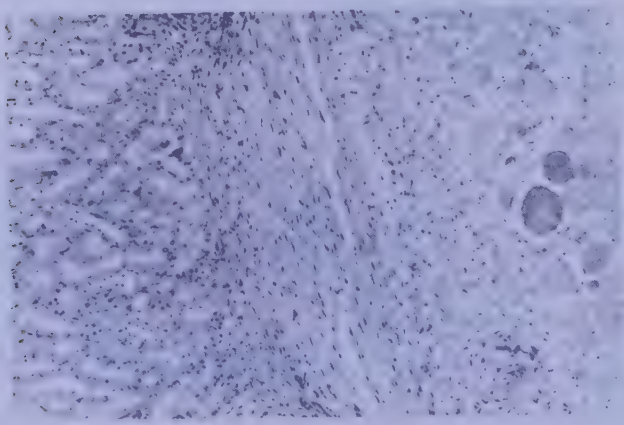
Versuchstier 8. OK. Sektion: 162 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist mit der Umgebung verwachsen, krankhafte Veränderungen sind nicht zu erkennen.
Die linke Niere ist gut fixiert, histologisch findet sich der gleiche Befund wie bei den anderen geklebten Nieren, auch hier finden sich keinen Zeichen für entzündliche Veränderungen.

Versuchstier 9. MK. Sektion: 255 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist frei beweglich, obwohl sie am oberen Pol mit der Umge-

bung verwachsen ist. Im Schnitt zeigt sich eine regelrechte Struktur.
Die linke Niere zeigt keinerlei pathologische Veränderung, der Befund gleicht dem von Versuchstier 8.

Versuchstier 10. OK. Sektion: 262 Tage nach Op.
Links und rechts finden sich gleiche Befunde wie bei Versuchstier Nr. 9.

Abb. 12 Versuchstier Nr. 6: Haftstelle zwischen Nierenoberfläche und umgebender Muskulatur.



Zusammenfassung der Serie A:

I. Operationen ohne Decapsulation:

Die rechte Niere ist bis auf kleinere Verwachsungen am oberen Pol immer frei beweglich. In einem Falle findet sich eine Herdnephritis, in einem anderen ein interstitielles Infiltrat. Diese Veränderungen sind aber nicht mit dem erfolgten Eingriff in Zusammenhang zu bringen.
Die linke Niere findet sich immer im vorgezeichneten Bett und ist auch immer fest fixiert. Es bildet sich ein Granulationsgewebe zwischen Nierenkapsel und angrenzender Muskulatur. In diesem neugebildeten Binde - gewebe finden sich kleine un regelmäßige Spalträume -Pseudocysten-, die zum Teil durch Fremdkörperriesenzellen, zum Teil durch faserreiches Bindegewebe abgegrenzt werden. In einem Falle findet sich eine Herd - nephritis -bei gleichem Tier auch auf der rechten Seite-. Entzündliche oder degenerative Veränderungen lassen sich in keinem Falle nachweisen.

II. Operationen mit Decapsulation:

Die rechte Niere ist meist durch starke Verwachsungen mit der Umgebung fixiert, liegt aber nie im alten, markieten Bett. Im histologischen Schnitt läßt sich in einem Falle eine geringgradige interstitielle Nephritis und eine umschriebene Hydronephrose mit einer Pseudocyste und Fremdkörperreaktion im angrenzenden Gewebe nachweisen. Alle anderen Präparate weisen keine entzündlichen bzw. pathologischen Veränderungen auf.
Die Linke Niere ist immer fest fixiert und liegt genau innerhalb der Mar-- kierungsnähte. Histologisch finden sich gleiche Befunde wie bei den decapsulierten Nieren. In einem Falle greifen einzelne kleine Pseudocysten auf die oberen Anteile der Nierenrinde über. Entzündliche oder degenerative Veränderungen liegen auch hier nicht vor.

Serie B: Ratten

Insgesamt wurden 14 Tiere operiert, wobei bei 11 Tieren eine Decapsulation durchgeführt wurde. Die Operation erfolgte in gleicher Weise wie bei den Kaninchen.

Versuchstier 1. OK. Sektion: 23 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist infolge der nicht erfolgten Fixation der Autolyse anheimgefallen, sodaß eine histologische Beurteilung nicht erfolgen kann.
Die linke Niere findet sich im markierten Bett gut fixiert, sie ist in Fettgewebe eingelagert. Es liegen keine Verwachsungen mit der Umgebung vor. Ein e geringgradige Autolyse läßt sich auch auf dieser Seite histologisch nachweisen. Zwischen Nierenoberfläche und angrenzender Muskulatur sieht man unregelmäßige Spalträume, die zum Teil mit Bindegewebe, zum Teil mit Fremdkörperriesenzellen ausgekleidet sind.

Versuchstier 2. MK. Sektion: 29 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist am oberen Pol mit der Leber verwachsen, ansonsten aber frei beweglich. Die Kapsel weist eine geringgradige Fibrose auf, die Struktur der Niere ist regelrecht.
Die linke Niere ist gut an der vorgezeichneten Stelle fixiert. Auch hier findet sich eine leichte Kapselfibrose, die aber im Vergleich zur rechten Seite weniger stark ist. Pseudocysten, die durch Fremdkörperriesenzellen begrenzt sind, liegen auch hier vor.

Versuchstier 3. MK. Sektion: 48 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist frei beweglich, aber am oberen Pol mit der Leber ver - wachsen. Das histologische Bild zeigt keine Besonderheiten.
Die linke Niere ist fest pexiert, es finden sich im histologischen Schnitt keine Spalträume und auch keine Riesenzellen. Eine schmale Kapsel fibrose ist nachzuweisen, es liegen keine Strukturveränderungen vor.

Versuchstier 4. OK. Sektion: 89 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist mit der Umgebung verwachsen, im Schnitt zeigt sich eine

regelrechte Struktur.
Die linke Niere ist fest im Fettgewebe eingebettet und liegt im markierten Bett. Zwischen Niere und Muskulatur findet sich ein breiter Mantel von einem zell- und gefäßreichen Bindegewebe. Anzeichen für pathologische Veränderungen lassen sich nicht finden.

Versuchstier 5. OK. Sektion: 89 Tage nach Op.
Es finden sich beidseits die gleichen Befunde wie oben.

Versuchstier 6. MK. Sektion: 89 Tage nach Op.
Es finden sich beidseits gleiche Ergebnisse wie bei den vorausgegangenen Versuchen. Die Kapsel der linken Niere ist bindegewebig verdickt. Pathologische Veränderungen liegen nicht vor.

Versuchstier 7. OK. Sektion: 120 Tage nach Op.
Auch hier findet sich ein gleicher Befund.

Versuchstier 8. OK. Sektion: 127 Tage nach Op.
Die rechte Niere zeigt auch hier Verwachsungen mit der Umgebung, im histologischen Schnitt liegen keine Strukturveränderungen vor.
Die linke Niere ist fest fixiert. Im feingeweblichen Schnitt findet sich eine schmale Bindegewebszone mit vereinzelten Spalträumen, die durch wenige Fremdkörperriesenzellen, einige Makrophagen und Bindegewebe abgegrenzt sind. Die Struktur der Niere ist ohne Besonderheiten und zeigt keine entzündlichen Veränderungen.

Versuchstier 9. OK. Sektion: 127 Tage nach Op.
Die rechte Niere ist aufgrund übermäßiger Beweglichkeit autolysiert, zeigt aber -soweit beurteilbar- keine Strukturveränderungen.
Die linke Niere zeigt den gleichen Befund wie Versuchstier Nr. 8.

Versuchstier 10. OK. Sektion: 153 Tage nach Op.
Rechte und linke Niere weisen keine Strukturveränderungen auf. Zwischen linker Niere und Muskulatur finden sich wieder Spalträume, Riesenzellen, aber keine Makrophagen.

Versuchstiere 11-14. OK. Sektion: 168 Tage nach Op.
Bei diesen vier Tieren findet sich beidseits ein gleicher Befund.

Zusammenfassung der Serie B:

I. Die rechte Niere findet sich nie im ursprünglich markierten Bett, sie ist zum Teil durch Verwachsungen mit der Umgebung fixiert. In einem Falle findet sich eine Autolyse, in einem anderen eine geringgradige Kapselfibrose. Pathologische Veränderungen lassen sich nicht nachweisen.

II. Die linke Niere findet sich immer gut fixiert und in Fettgewebe eingelagert im vormarkierten Bett. Bei einem Tier findet sich eine fortschreitende Autolyse der Niere -bei gleicher Ratte auch auf der rechten Seite-. Zweimal liegt eine leichte Kapselfibrose vor. Zwischen Nierenoberfläche und angrenzender Muskulatur liegt Bindegewebe, das einige Pseudocysten aufweist, die durch Fremdkörperriesenzellen abgegrenzt sind. Am 127. Tag nach der Operation finden sich vereinzelte Makrophagen, die aber bei längerer Versuchsdauer nicht zu beobachten sind. Bei einem Tier -48 Tage nach Op.- lassen sich weder Spalträume noch Riesenzellen nachweisen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Frage der Anwendbarkeit von Klebstoffen in der operativen Chirurgie wurden Tierversuche durchgeführt, um folgende Punkte zu klären:

1. Ist eine Nephropexie mit Klebstoff möglich ?
2. Verursacht der Klebstoff Nierenschäden ?
3. Ist eine Entfernung der Capsula fibrosa notwendig ?
4. Muß eine Niere nach Lyse in jedem Falle operativ fixiert werden ?

Es wurden unter dieser Fragestellung 10 Kaninchen und 14 Ratten operiert: beide Nieren wurden mobilisiert, die linke mit Hilfe von Klebstoff an der Muskulatur pexiert, die rechte unbehandelt gelassen. Die Kontrolluntersuchungen ergaben:

Die unpexierte rechte Niere fand sich bei der Sektion immer mehr oder weniger frei beweglich, obwohl sie häufig am oberen Pol mit der Leber verwachsen war. Letzteres ist in der fehlenden Peritonealisierung begründet - der Verschluß des hinteren Blattes des Peritoneums war bei den Tieren technisch nicht möglich. Die Nieren, die decapsuliert worden waren, wiesen stärkere Verwachsungen auf. In keinem Falle lag die rechte Niere im alten Bett. Dieser Befund begründet die Forderung, daß bei jeder Nephrolyse die Niere pexiert werden muß.

Die linke Niere fand sich bei allen Tieren genau zwischen den intraoperativ gelegten Markierungsfäden. Sie war immer fest an der Muskulatur befestigt, unabhängig davon, ob die Capsula fibrosa entfernt worden war oder nicht. Dies und der subjektive Eindruck, daß das Ergebnis bei den nicht decapsulierten Nieren besser war, spricht für die Durchführung der Methode ohne Entfernung der Kapsel. Entzündliche oder degenerative Veränderungen des Nierenparenchyms als Reaktion auf die Applikation von Butylcyanoacrylat-Klebstoff ließen sich weder makroskopisch noch im feingeweblichen Schnitt nachweisen. Es fand sich lediglich in drei Fällen eine leichte Kapselfibrose, die aber keine funktionelle Schädigung darstellte. Die histologische Untersuchung zeigte, daß die

Anwendung von Butylcyanoacrylat-Klebstoff zur Ausbildung von kleinen Spalträumen zwischen Muskulatur und angrenzendem Nierengewebe führt. Offensichtlich lag in diesen Räumen der Klebstoff. Dies erklärt auch die Abgrenzung der Pseudocysten durch Fremdkörperriesen zellen und faserreiches Bindegewebe. Ansonsten bildete sich immer eine bindegewebige Verbindung zwischen Nierenoberfläche und Muskulatur.
Die Ergebnisse zeigen, daß die Pexie bei völlig frei präparierter Niere unter Belassung der Kapsel mit Klebstoff möglich ist.

VI. LITERATURNACHWEIS

1. ALBARRAN, J.

   Operative Chirurgie der Harnwege
   Jena: Gustav Fischer 1910

2. AWE, W.C. , ROBERTS, W. , BRAUNWALD, N.S.

   Rapidly polymerising adhesive as a hemostatic agent: study of tissue response and bacteriological properties.
   Surg. 54 1963 322-328

3. BASSINI, E.

   Contribuzione alla chirurgica del rene. - Un caso di rene mobile fissato col mezzo dell´operazione cruenta.
   Ann. univ. et. chir. 261 1882 281 (zit. n. 35)

4. CAMERON, J.L., WOODWARD, S.C., PULASKI, E.J. , SLEEMANN, H.K. , BRANDES, G. , KULKARNI, R.K., LEONARD, F.

   The degradation of cyanoacrylat tissue adhesive
   Surg. 58 1965 424-430

5. CAMERON, J.L. , WOODWARD, S.C. , HERRMANN, J.B.

   Pancreatic wounds sealed with plastic adhesives.
   Arch. Surg. 89 1964 544-553

6. CARTON, C.A. , KESSLER, L.A. , SEIDENBERG, B. , HURWITT, E.S.

   A plastic adhesive method of small blood vessel surgery.
   World. Neurol. 1 1960 356-361

7. COOVER, H.W. , JOYNER, F.B., SHEAVER, N.H., WICKER, T.H.

   Chemistry and performance of methyl-2-cyanoacrylate adhesives
   J. Soc. Plast. Engineer. 15 1959 413-418

8. CONTZEN, H.

   Begründete Anwendungsmöglichkeiten für klebende Autopolymerisate
   Langenbecks Arch. klin. Chir. 316 1966 560-563

9. CONTZEN, H.

   Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Autopolymerisate.
   Melsunger Med. Mitt. 42/110 1968 7-10

10. DUTTON, J.

Intercranial aneurysm. A new method of surgical treatment.
Brit. Med. J. 11 1956 585-586

11. DUTTON, J. , YATES, P. O.

An experimental study of the effect of plastic adhesives, methyl-2-cyano-acrylate-monomer in various tissue.
J. Neurosurg. 24 1966 876-882

12. EGRY, G. , SOMOGYVARI, K.

Die Anwendung von Klebemitteln bei Magen-Darm-Operationen.
Der Chirurg 42 1971 22-27

13. FLOCKE, CULP, BAUER

Urologische Operationslehre
Schattauer-Verlag 1969 53-56

14. FLÖRCKEN, H.

Die Wanderniere
Handbuch der Urologie, Springer-Verlag, Berlin
Band IV 1927 690-701

15. FREUND, J. , REIM, M.

Histologische Befunde bei geklebten Hornhautwunden im Tierexperiment.
Bericht über die Zusammenkunft der Deutschen Ophtalmologischen Gesellschaft in Heidelberg 1969
J. F. Bergmann München 1970

16. FRIEDRICH, H. C.

Gewebsklebstoffe in der Dermatologie
Der Hautarzt 20 1969 460-466

17. GOTTLOB, R. , DONAS, P. , LECHNER, G.

Splenopexie mit Rasterkleben
Deutsche Med. Wochenzeitschr. 96 1971 258-259

18. GOTTLOB, R.

Rasterkleben, eine neue Methode der chirurgischen Gewebsvereinigung.
Aus: Tagung der österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, Kongessbericht.
Verlag der Wiener Med. Akad. 1971 713-716

19. GOTTLOB, R.

Le collage en réseau: Un noveau procédé de solidaristaion tissulaire.
J. Chir. 100 1970 521-526

20. GOTTLOB, R., BLÜMEL, G.

Histologische Untersuchungen an mit Alkylcyanoakrylaten behandelten Gefäßen.
In: Klebstoffe in der Chirurgie
Verlag. Wiener Med. Akad. 1968 181-183

21. HASHIMOTO, Y. et al.

Applikation of a plastic adhesive in surgery.
Chiryo J. Therapy 46 1964 859

22. HEISS, W.H.

Gewebsklebstoffe: Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten
Melsunger Med. Mitt. 42 1968 11-28

23. HEISS, W.H.

Polymerisierende Kunststoffe als Nahtersatz.
Habil. Schrift. Med. Fakultät Heidelberg 1969

24. HEISS, W.H. , GUTHY, E., BECKER, H.M.

Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308 1964 793-798

25. JUST-VIERA, J.O., DEL AGUILA, R.P., YEAGER, G.H.

Experimental control of renal hemorrhage with the use of rapidly polymerizing adhesives.
Surg. 55 1964 531-543

26. KULKARNI, R.K. , HANKS, G.A. , PANI, K. , LEONHARD, F.

The vivo metabolic degradation of poly-methyl-cyanoacrylate via thiocyanat.
J. biochem. mater res. 1 1967 11-16

27. LURZ, L., LURZ, H.

Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre.
Springer-Verlag 1961 Band 8 160-166

28. MATSUMOTO, T. , HEISTERKAMP, C.A.

Long-term study of aerosol cyanacrylat tissue adhesive spray: Cancerogenity and other untoward effects.
Amer. Surg. 25 1969 825-827

29. MATSUMOTO, T.

Vienna int. Symposium - Tissue adhesives in Surgery
Arch. Surg. 96 1968 226-230

30. NAGEL, R.

Nephropexie: Indikation und Ergebnis
Der Urologe 1 1962 296-300

31. NASSIF, A.C.

An adhesive for repair of tissue
J. Surg. Res. 5 1965 108-115

32. OTA, K. , MORI, S. , MIZUNO, K. , INOU, T.

Experimental and clinical use of adhesives on parenchymatous organs.
Arch. Surg 96 1968 231-236

33. OTT, G.

Fremdkörpersarkom
Springer-Verlag 1970

34. PAGE, R.C. , BORICK, P.H.

Contamination and recovery of bacterial spores from methyl-2-cyano-acrylat monomer.
Arch. Surg. 94 1967 162

35. PALLADINI, P. , PERACCIA, A. , DERIU, G.P. , DELBUE, V.

Methyl-2-cyanoacrylate: experimental and clinical results in renal surgery.
Klebstoffe in der Chirurgie
Verlag Wiener Med. Akad. 1968 247-251

36. RATHERT, P. , POSER, W.

Gewebsklebstoffe in der Medizin
Goldmann-Verlag München 1972

37. SCHMEIßER, H.

Chemische und physikalische Eigenschaften der Cyanoacrylate.
Dtsch. Zahnärztl. Zeitung 25 1970 907-913

38. SELVERSTONE, B. , DEHGHAN, R. , RONIS, N. , DETERLING, R.A. CALLOW, A.D.

Adherent synthetic resins in experimental arterial surgery.
Arch. Surg. 84 1962 98-102

39. STRICKER, H. ,

Der monomere alpha-Cyanoacrylsäurebutylester, seine polymerisations-kinetische Charkterisierung und die Entwicklung eines Präparates zur chirurgischen Wundklebung.
Arch. Pharm. 300 1967 289-298

40. WARNKE, H., LINDENAU, K.F., WEIß, P., DRESSLER, L. VOGEL, I.

Gefäßanastomosierung und Nephropexie mit Acrylatklebstoff bei experimenteller Nierentransplantation - Technik und histologische Verlaufsuntersuchung.
Zeitschr. f. Urologie 10 1970 775-786

41. WOODWARD, S.C., HERRMANN, J.B., CAMERON, J.I., BRANDES, G. PULASKI, E.J., LEONHARD, F.

Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat.
Ann. Surg. 162 1965 113-122

LEBENSLAUF

Ich, Mathias Robert August Walden, wurde am 6. April 1949 in Berlin-Wilmersdorf als Sohn des damaligen Holzkaufmanns Egon Walden und seiner Ehefrau Dr. med. Gerda Walden geboren. Mit sechs Jahren wurde ich in die Zinnowald-Schule zu Berlin-Zehlendorf eingeschult. Nach sechsjähriger Grundschulzeit wechselte ich auf das Arndt-Gymnasium in Berlin-Dahlem über. Im März 1968 legte ich dort mein Abitur ab und begann im Sommersemester 1968 mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität in Berlin. Zum Ende des Wintersemesters 1968/69 bestand ich das Vorphysikum, im Anschluß an das Sommersemester 1970 das Physikum und beendete das Studium der Medizin im Februar 1974 mit dem Staatsexamen.